

XXXI Congreso Nacional de la SEMI

Oviedo, 18 de Noviembre de 2010

**Trastornos Neurocognitivos y
Tratamiento Antirretroviral**

Santiago Moreno

Hospital Ramón y Cajal

Madrid

Infección por VIH y SNC

Afectación Neuropsicológica

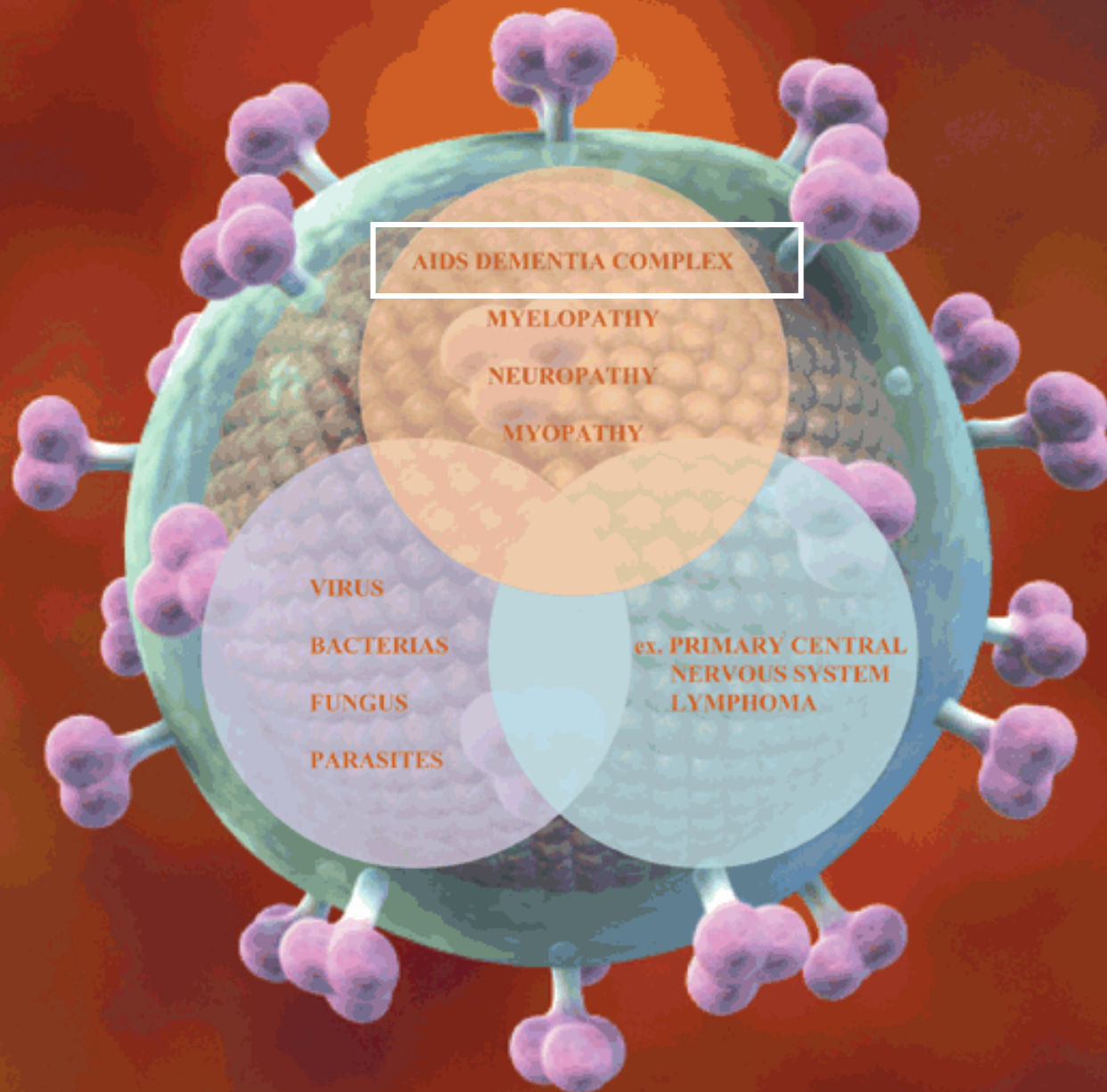
- Espectro y Frecuencia
- Diagnóstico
- Elección del TAR
- Conclusiones

Infección por VIH y SNC

Afectación Neuropsicológica

- Espectro y Frecuencia
- Diagnóstico
- Elección del TAR
- Conclusiones

NEUROLOGICAL COMPLICATIONS OF HIV-1/AIDS

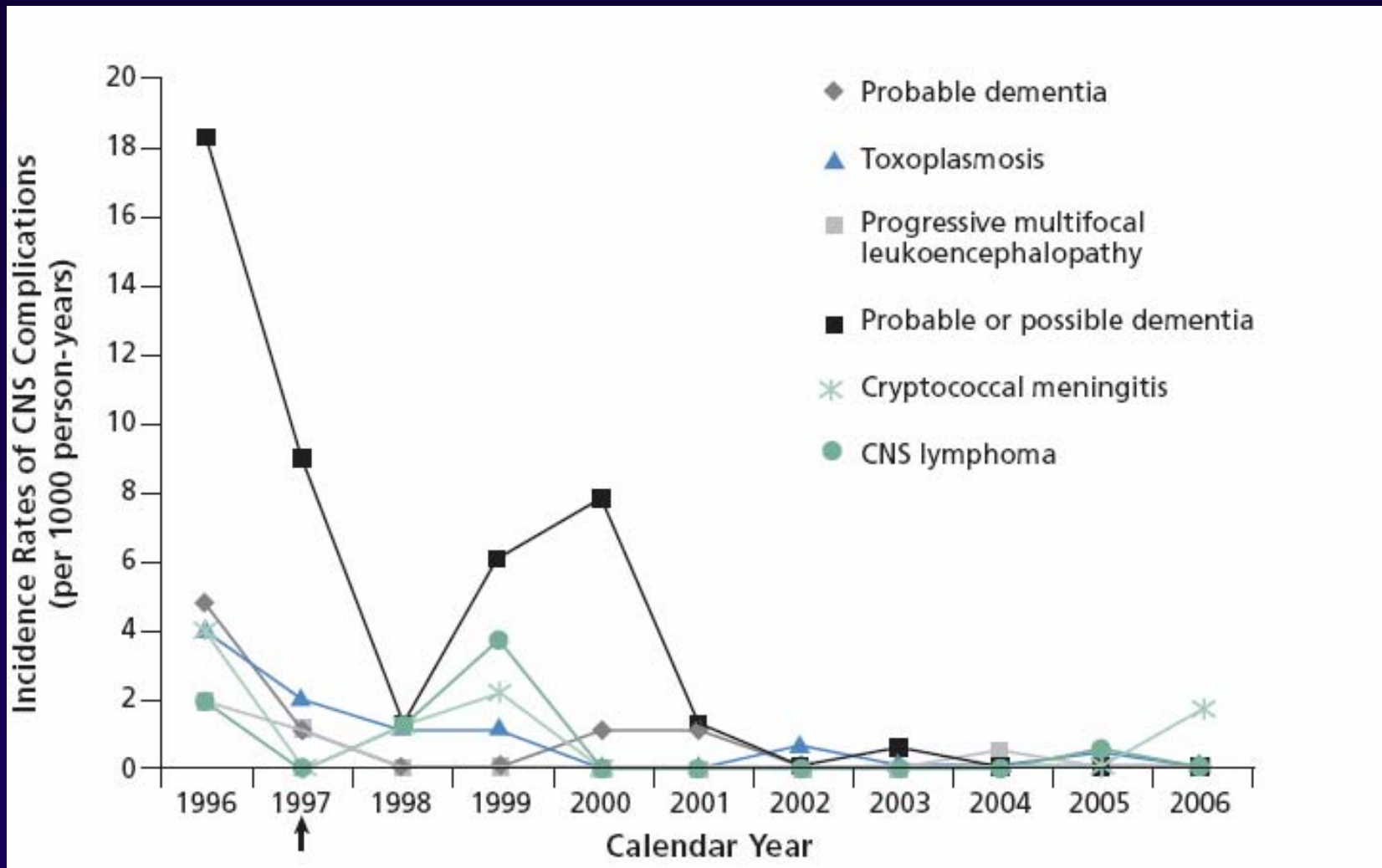


PRIMARY NEUROLOGIC
COMPLICATIONS

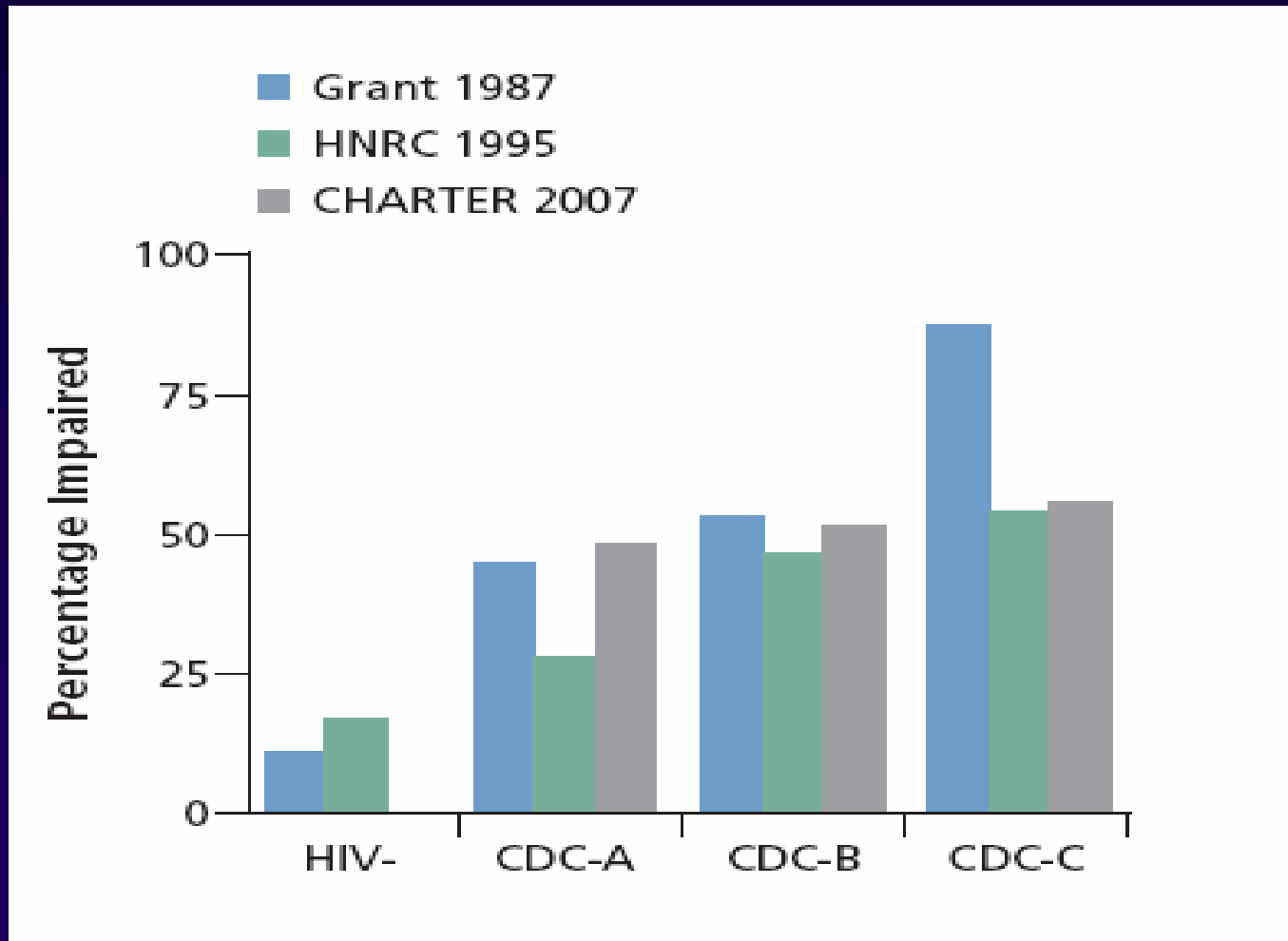
OPPORTUNISTIC
INFECTIONS

MALIGNANCIES

Las Alteraciones del SNC Disminuyen en Pacientes Infeccionados por VIH

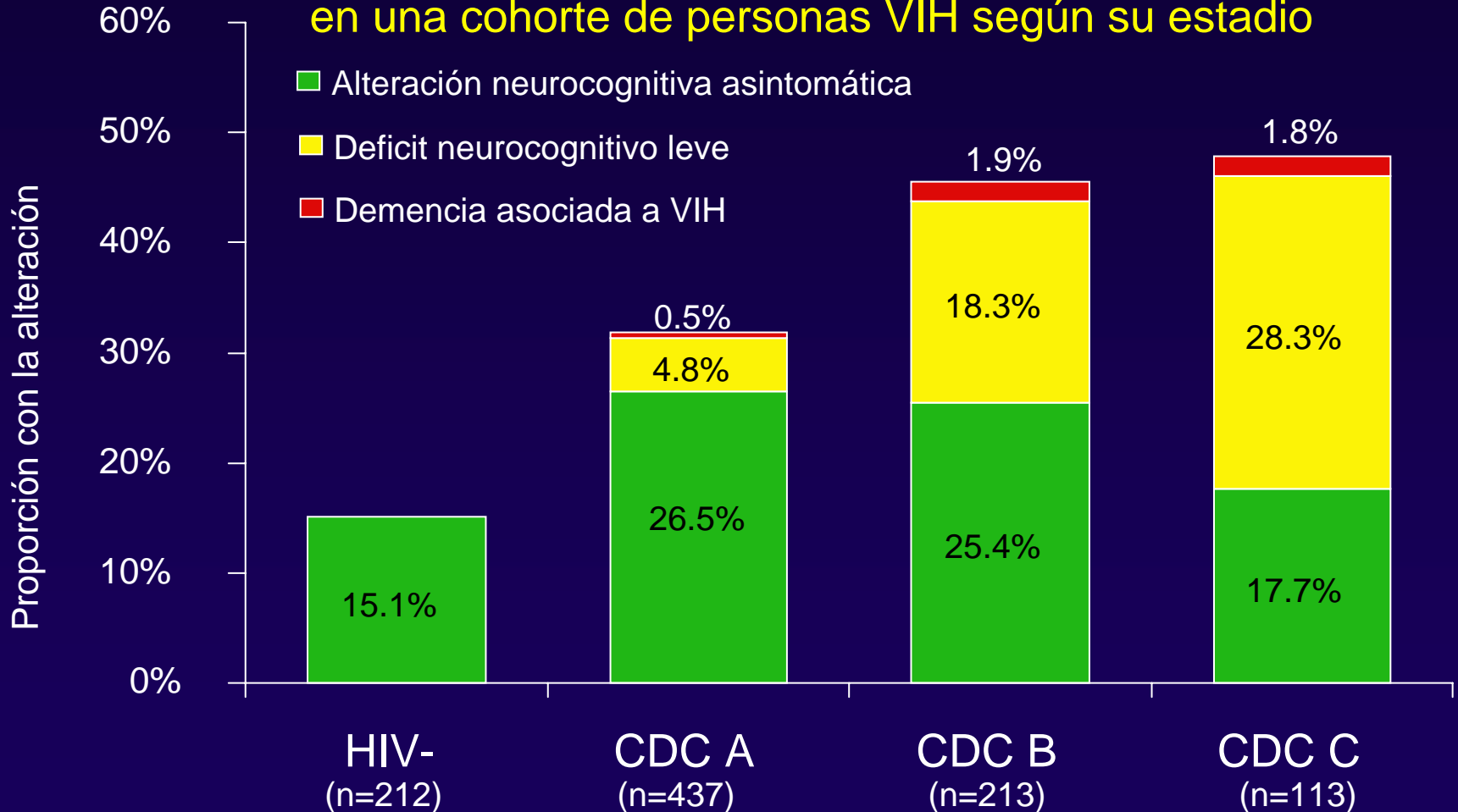


... Pero Mantienen una Elevada Prevalencia aún con Tratamiento Antirretroviral

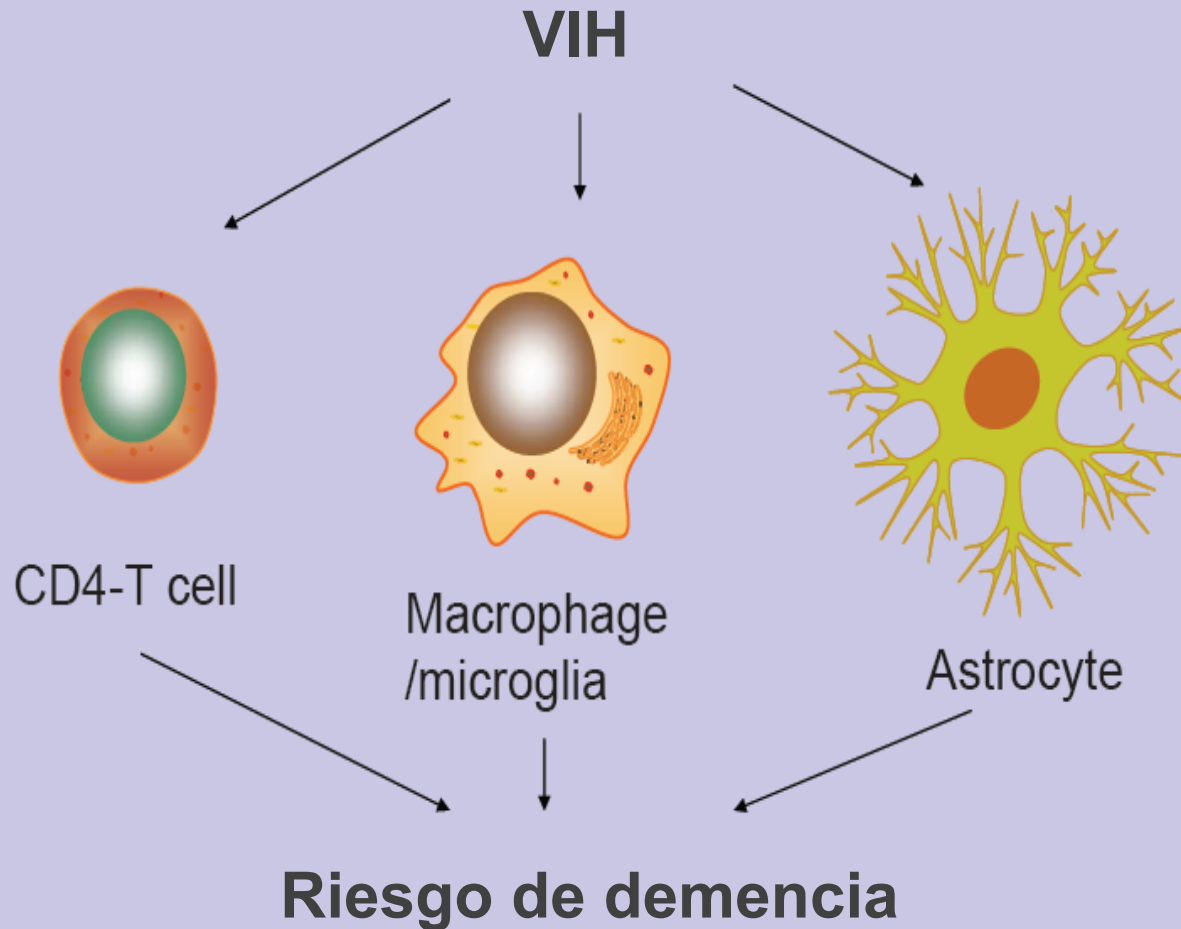


Prevalencia de Trastornos Neurocognitivos

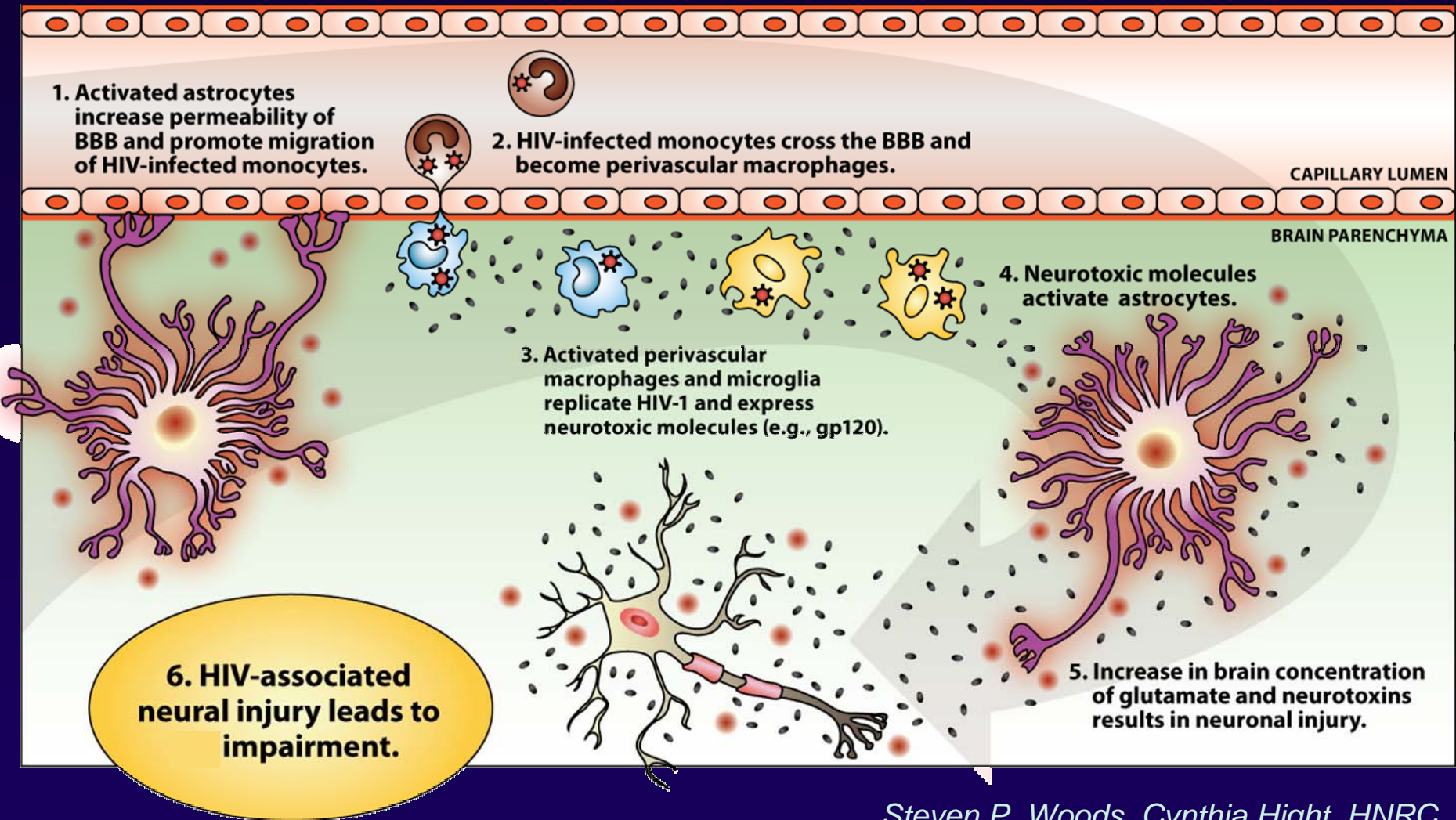
Prevalencia de alteraciones neurocognitivas en una cohorte de personas VIH según su estadio



Neuropatogenia en la Infección por VIH



Neuropatogenia en la Infección por VIH



Neuropatogenia: Compartimentalización

- La población viral en LCR puede ser diferente genéticamente de la del plasma
- Se ha demostrado compartimentalización funcional también con respecto a resistencias, utilización de receptores de quimoquinas y tropismo celular

Neuropatogenia: Compartimentalización

- Quizá la cuestión más importante de la neuropatogenia de la infección por VIH es si los virus compartimentalizados se seleccionan con respecto a su neurotropismo o neuropatogenicidad
- El análisis de LCR indica que la infección por VIH se asocia con datos de inmunoactivación intratecal crónica [pleocitosis y aumento de marcadores inmunológicos como neopterina, beta-2-microglobulina, IP-10 (CXCL10) y MCP-1 (CCL2)]

Infección por VIH y SNC

Afectación NeuroPsicológica

- Espectro y Frecuencia
- Diagnóstico
- Elección del TAR
- Conclusiones

Diagnóstico

- Diagnóstico de exclusión: no pruebas de confirmación
- Clínica con alteraciones afectivas, del comportamiento, cognitivas o motoras
- Los datos de LCR no confirman/excluyen
- Pruebas de neuroimagen
 - RNM estructural con morfometría
 - RNM funcional
 - Espectroscopia por RNM
- Test neuropsicológicos

Estudios Neuropsicológicos

Domain	Test
Rey Auditory Verbal Learning	<ul style="list-style-type: none">- Total Number Correct- Number Correct - Trial 5- Recall after Interference- Delayed Recall
Mean Reaction Time	<ul style="list-style-type: none">- Choice- Sequential
Trail Making	<ul style="list-style-type: none">- Part A- Part B
Digit Symbol	
Grooved Pegboard	<ul style="list-style-type: none">- Dominant Hand- Non-dominant Hand
Finger Tapping	<ul style="list-style-type: none">- Dominant Hand- Non-dominant Hand
Timed Gait	
Composite neurological Z score (NPZ)	

Deben incluir al menos 2 tests validados para diferentes dominios

No específicos, largos e influidos por variable social, educacional y ambiente.

PATIENT'S ASSESSMENT OF OWN FUNCTIONING

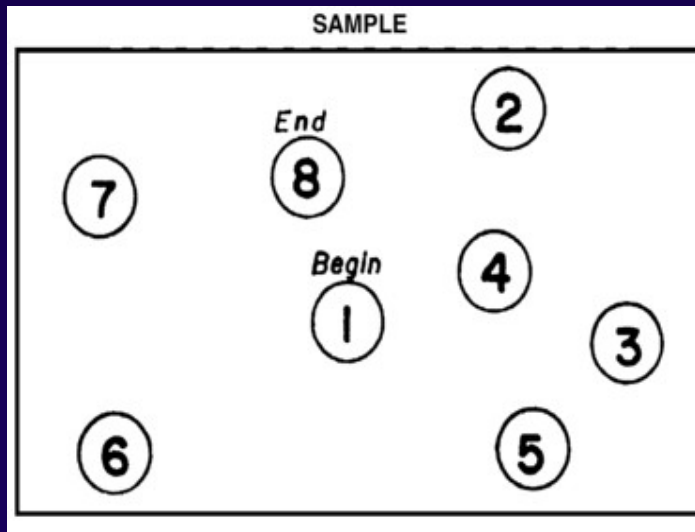
Memory Scale

	Almost Always	Very Often	Fairly Often	Once In A While	Very Infrequently	Almost Never
1. How often do you forget something that has been told to you within the last day or two?	1	2	3	4	5	6
2. How often do you forget events which have occurred in the last day or two?	1	2	3	4	5	6
3. How often do you forget people whom you met in the last day or two?	1	2	3	4	5	6
4. How often do you forget things that you knew a year or more ago?	1	2	3	4	5	6
5. How often do you forget people whom you knew or met a year or more ago?	1	2	3	4	5	6
6. How often do you lose track of time, or do things either earlier or later than they are usually done or are supposed to be done?	1	2	3	4	5	6
7. How often do you fail to finish something you start because you forgot that you were doing it? (Include such things as forgetting to put out cigarettes, turning off the stove, etc.)	1	2	3	4	5	6

Estudios Neuropsicológicos Sencillos

Detección precoz mediante pruebas sencillas:

- Memoria inmediata:
 - recordar palabras previamente enumeradas
- Velocidad motora:
 - golpear con la punta de los dedos
- Velocidad psicomotora:
 - realizar movimientos alternantes con la mano



Ejemplos de otros ejercicios sencillos



SAMPLES

2	1	3	7	2	4	8	2	1	3	2	1	4	2	3	5	2	3	1	4

International HIV Dementia Scale

- **Memory: Word Recall**
- **Motor Speed: Finger tapping**
- **Psychomotor Speed: Alternating hand movements**

✦ IHDS Score

✦ Maximum score is 12 points

✦ Score of ≤ 10 : Possible dementia

US cohort			Uganda cohort		
	Sens	Spec		Sens	Spec
12.0	100%	0%	12.0	100%	0%
11.5	92%	22%	11.5	100%	20%
11.0	92%	31%	11.0	96%	23%
10.5	83%	52%	10.5	88%	48%
10.0	80%	57%	10.0	80%	55%
9.5	71%	79%	9.5	64%	71%
9.0	63%	88%	9.0	60%	79%
8.5	46%	95%	8.5	40%	89%
8.0	46%	100%	8.0	36%	89%
			7.5	20%	95%

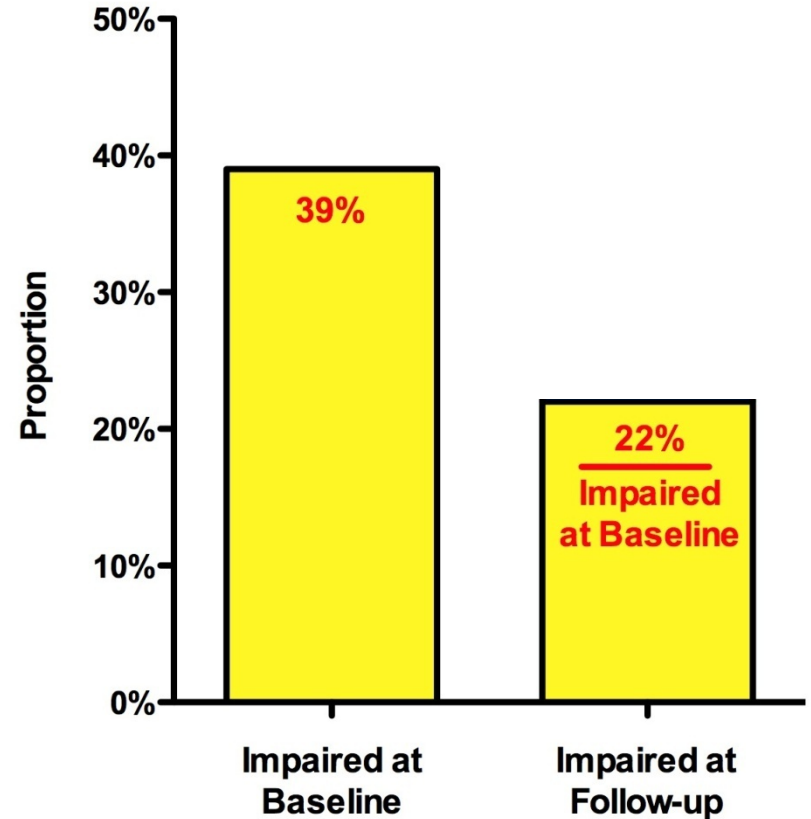
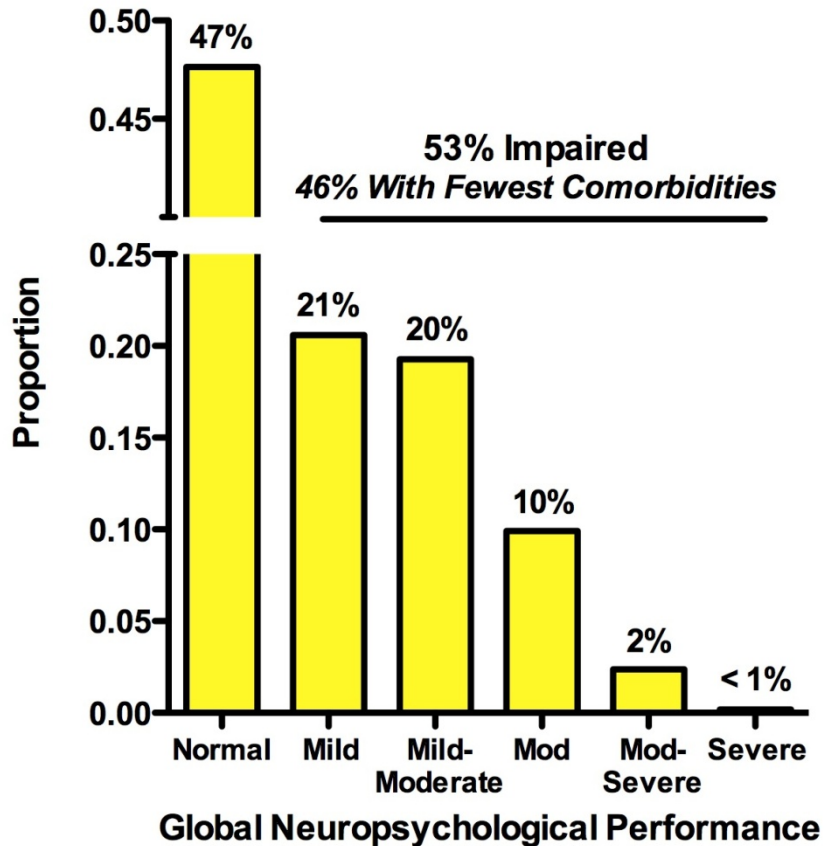
Sacktor N, et al. AIDS.
2005; 19: 1367-74

Definición de Trastornos Neurocognitivos asociados a la Infección por VIH (HAND)

	No Pre-existing Cause	Delirium Absent	Acquired Impairment in ≥ 2 Cognitive Abilities	Interferes with Daily Functioning
Asymptomatic Neurocognitive Impairment (ANI)	+	+	+	No
Mild Neurocognitive Disorder (MND)	+	+	+	Mild
HIV-Associated Dementia (HAD)	+	+	Marked	Marked

Frecuencia de HAND en U.S.

Estudios CHARTER & ACTG



Heaton RH, et al. 16th CROI, 2009, Abstract 154

Robertson K, et al. AIDS. 2007;21:1915-1921

Factores de Riesgo para HAND

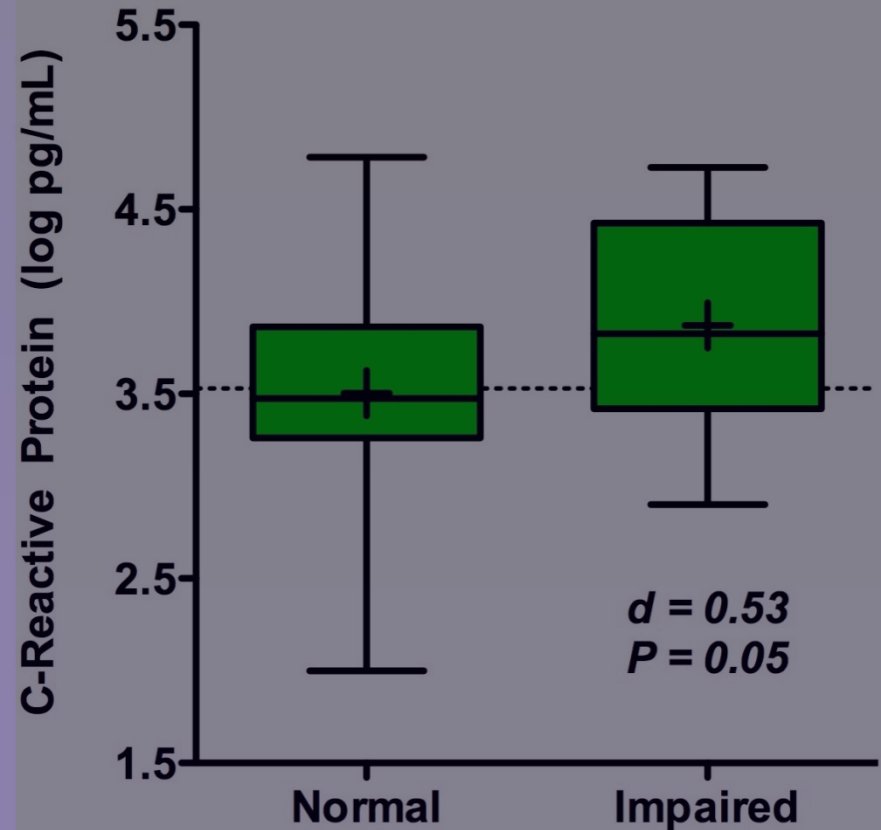
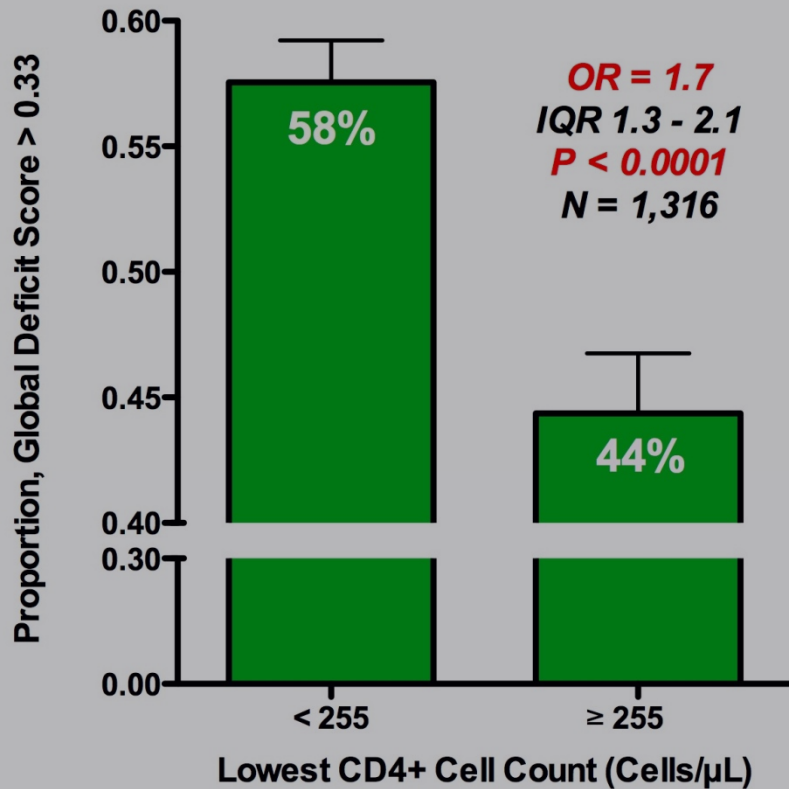
Host

- AIDS, Malnutrition
- Anemia, Thrombocytopenia
- Age, Gender
- Metabolic Syndrome
- Stimulants
 - Methamphetamine
 - Cocaine
- Genetics
 - Chemokines

Non-Host

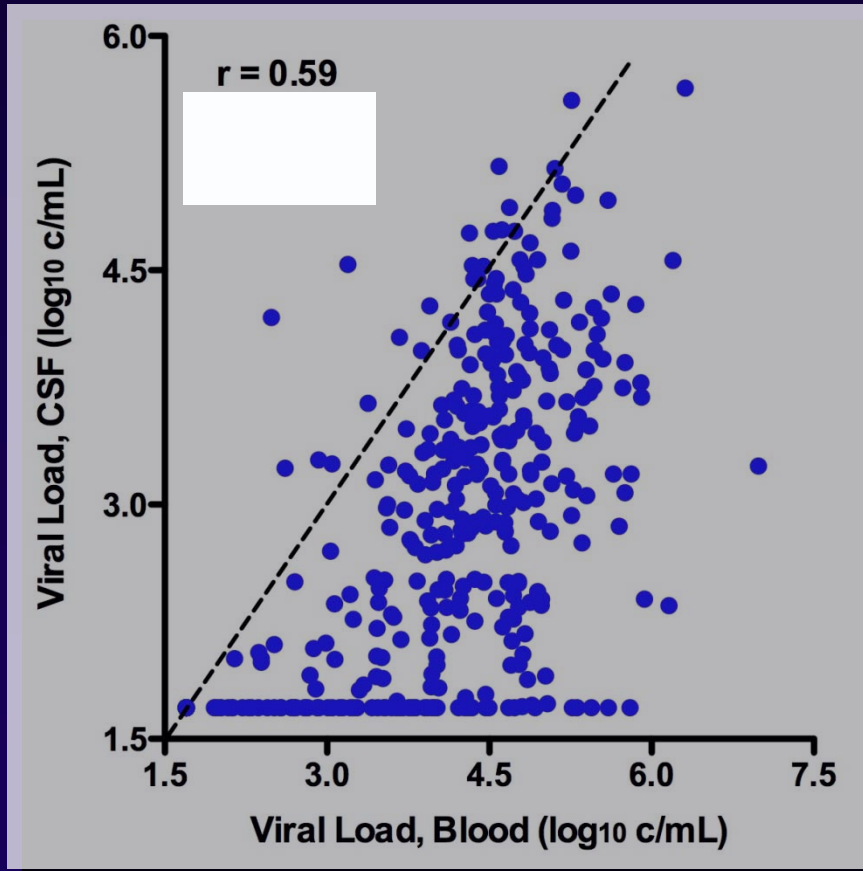
- HIV
 - Neuroadaptation
 - Clade-Subtype
 - Resistance
- Co-pathogens
 - Hepatitis C
- Microbial translocation

HAND se asocia con nadir más bajos de CD4 y niveles elevados de PCR

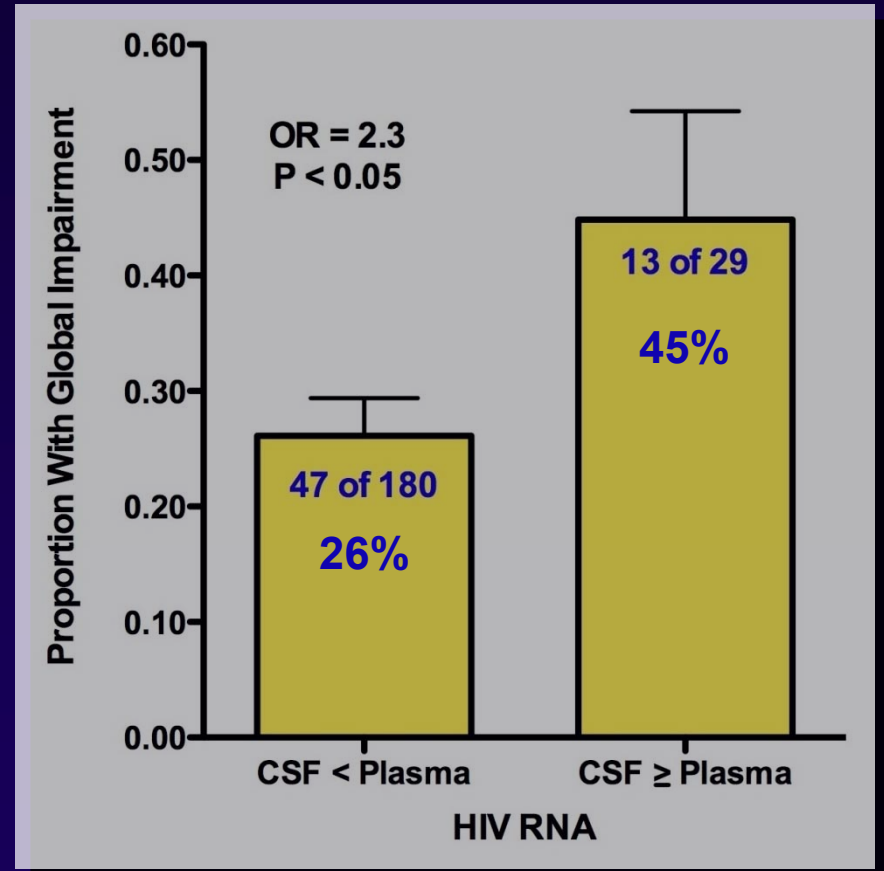


HIV RNA en LCR y Sangre

Pacientes SIN TAR

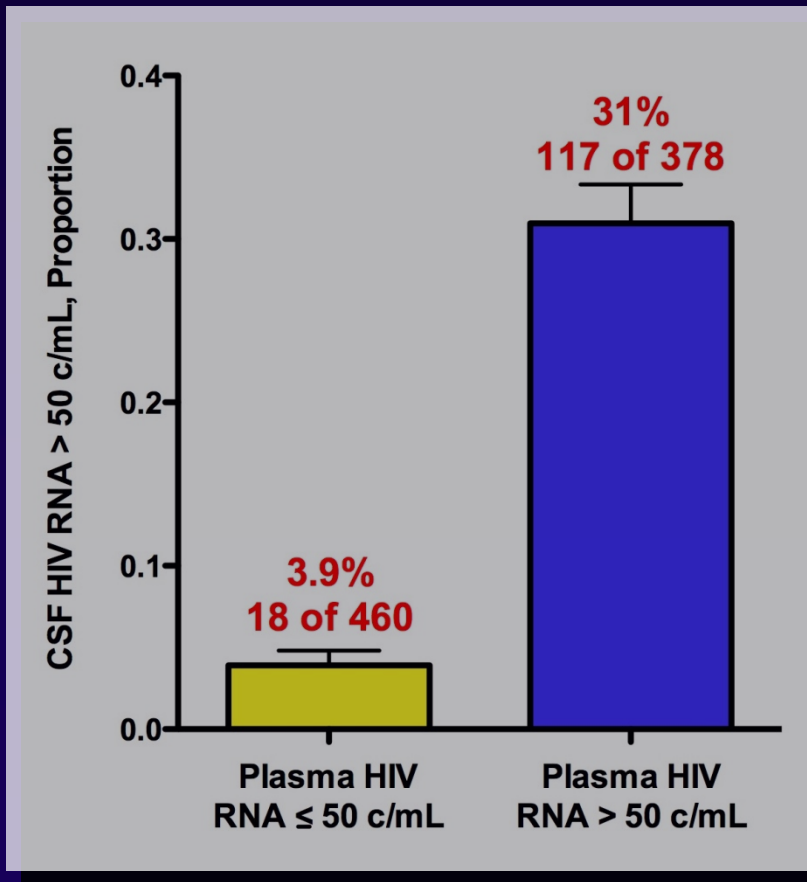


13% de 375 tenían
CVs en LCR>Plasma

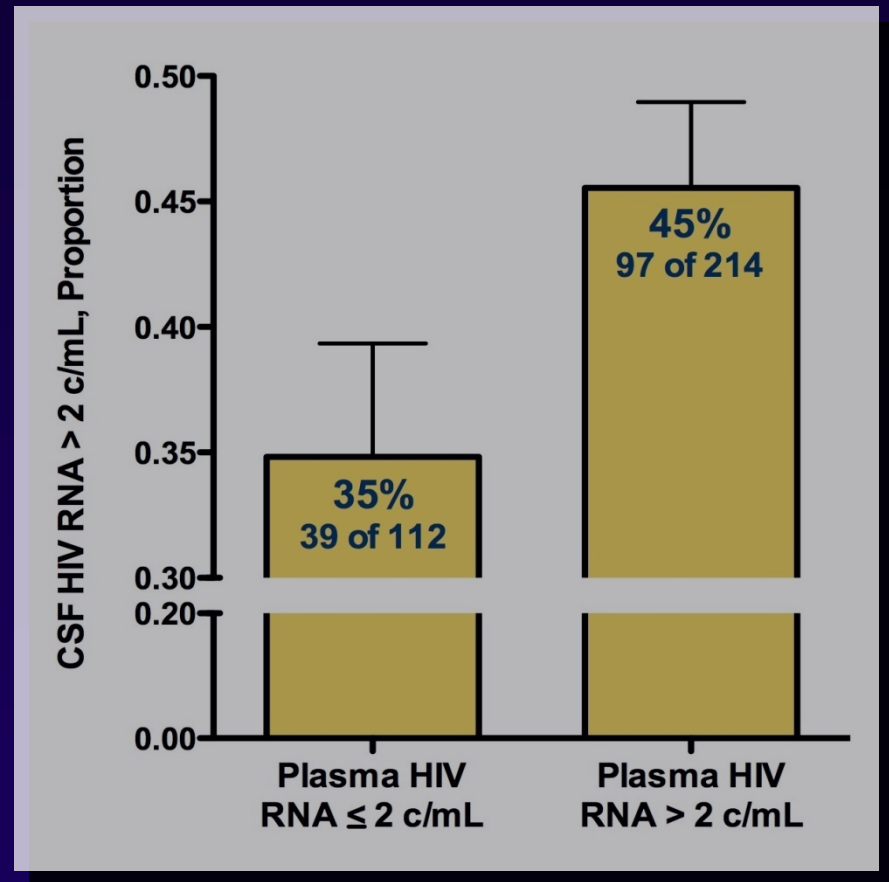


HIV RNA en LCR y Sangre

Pacientes CON TAR

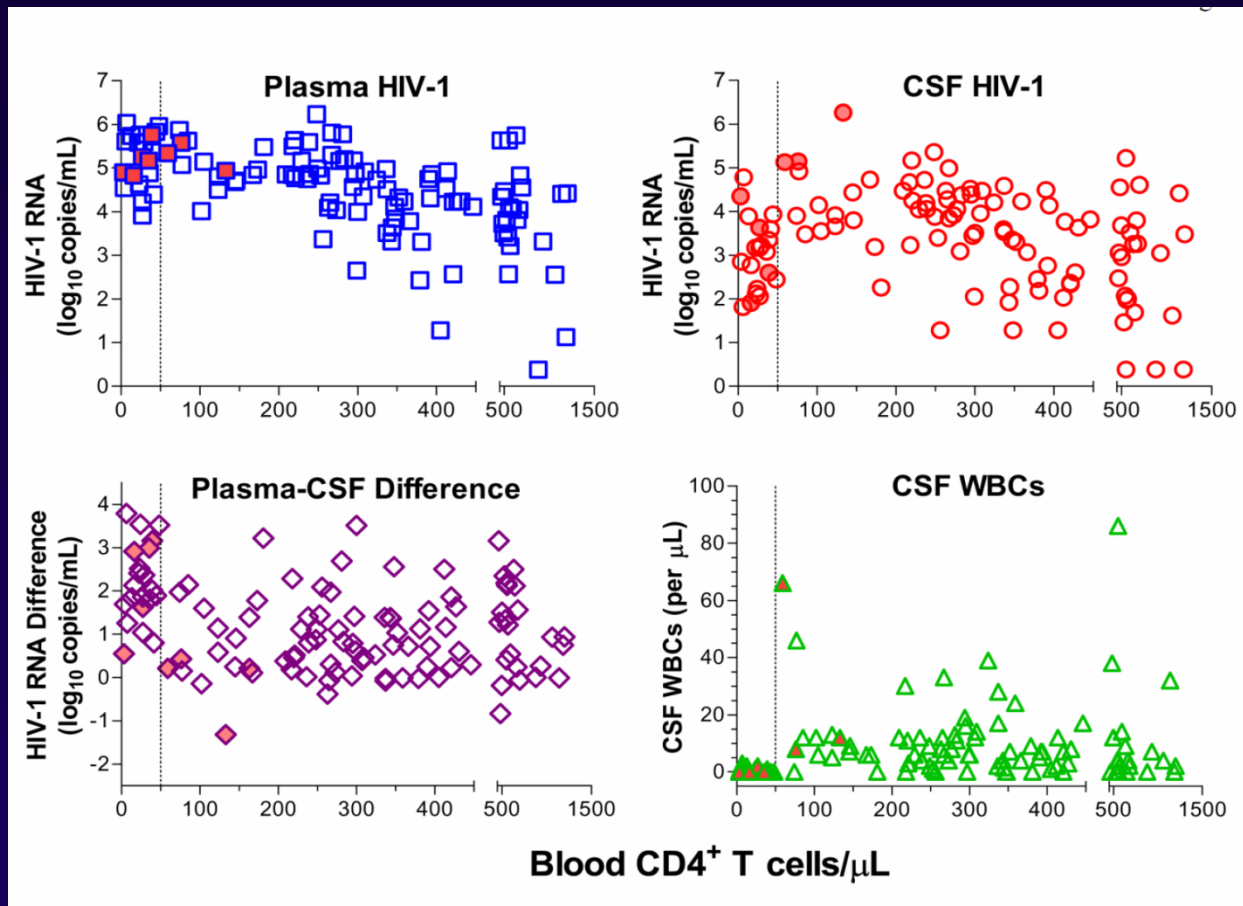


4% tenían CV en LCR detectable con CV en Plasma indetectable



42% de 326 con CV "indetectable" en LCR tenían entre 2 y 50 c/mL

LCR en la Infección por VIH no tratada (asintomáticos y con ADC)



Infección por VIH y SNC

- Afectación neurológica en la infección por VIH:
Espectro y Frecuencia
- Diagnóstico: Dificultades diagnósticas
- Elección del TAR
- Conclusiones

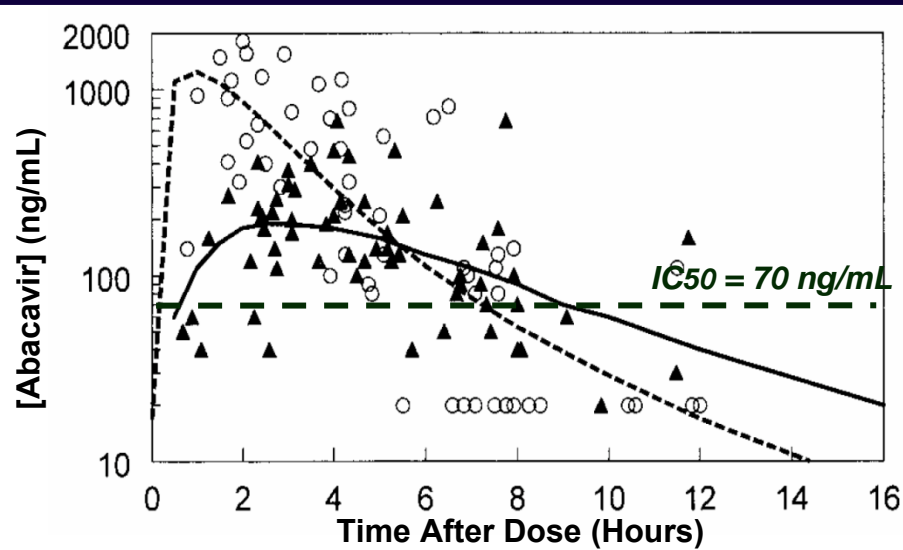
Características de los Fármacos que influyen en la penetración de la BHE

- Unión a Proteínas
- Peso molecular
- Lipofilicidad
- Ionización
- Bombas moleculares
- NRTIs > PIs ~ NNRTIs
- NRTIs > NNRTIs > PIs
- PIs ~ NNRTIs > NRTIs
- Tenofovir
- PIs, IIs: P-glycoprotein
- NRTIs: Transportadores aniónicos

Farmacocinética en LCR

NRTIs tienen diferente penetración

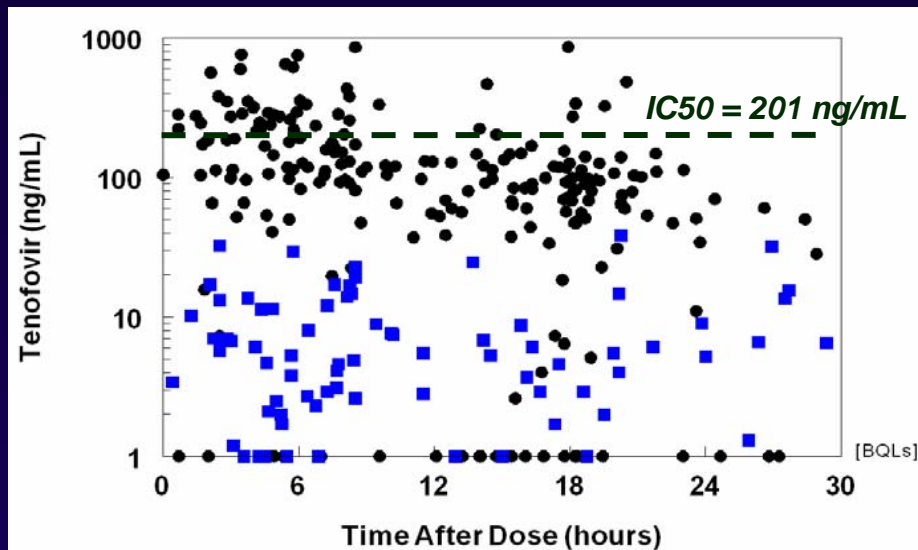
Abacavir



Extent of CSF penetration was 36% of plasma concentrations

Capparelli et al, Antimicrob Agents Chemother 2005, 49: 2504-6

Tenofovir



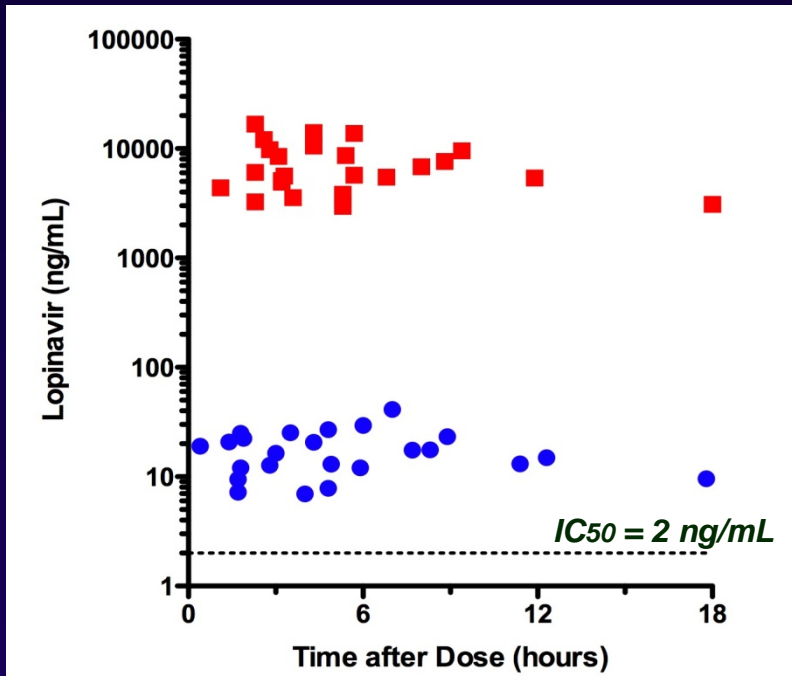
Extent of CSF penetration was 5% of plasma concentrations

Best et al, 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 2008, Abstract 131

Farmacocinética en LCR

PIs tienen diferente penetración

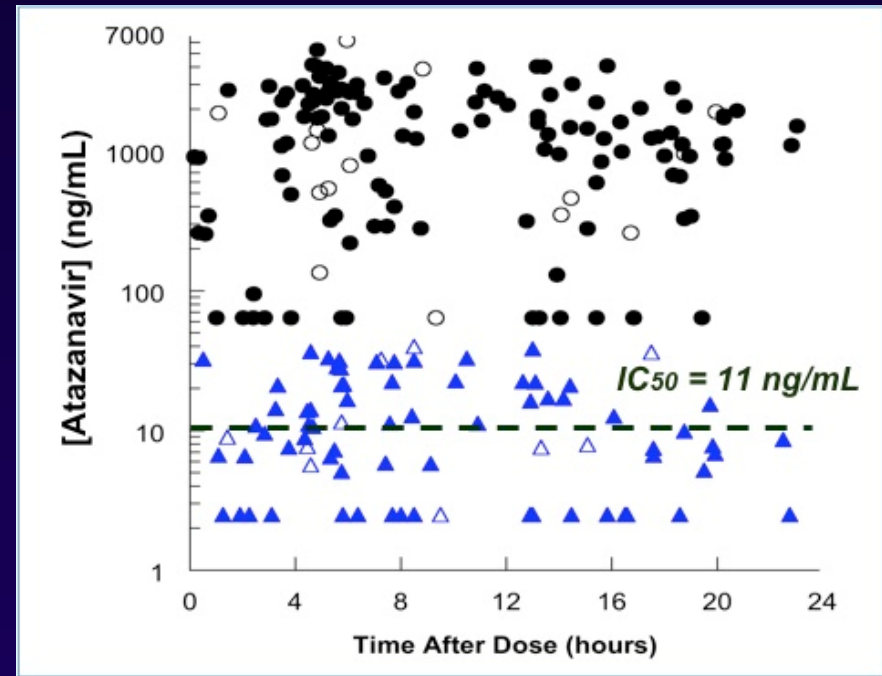
Lopinavir



Extent of CSF penetration was 0.23% of plasma concentrations

Capparelli et al, AIDS 2005; 19:949–952

Atazanavir



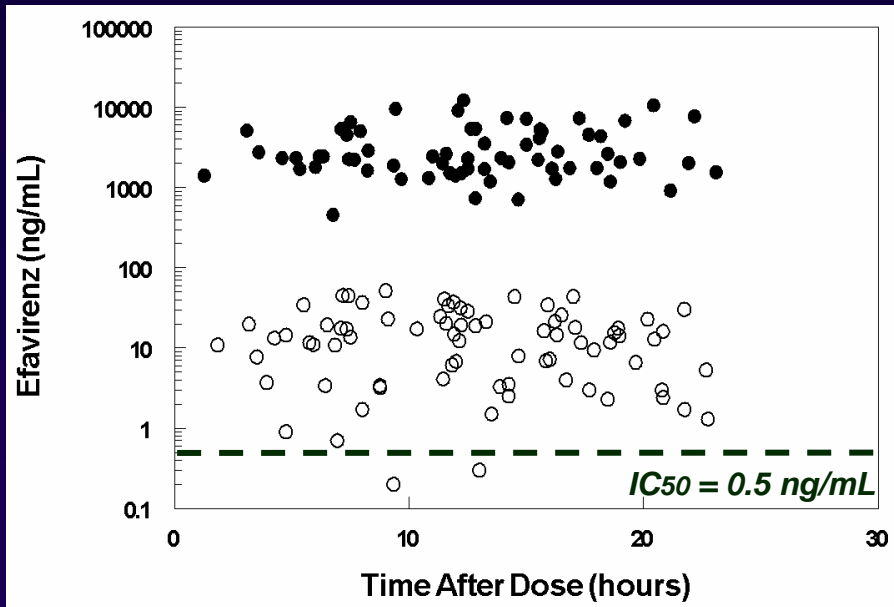
Extent of CSF penetration was 1% of plasma concentrations

Best et al, AIDS 2009; 23: 83-87

Farmacocinética en LCR

NNRTIs tienen diferente penetración

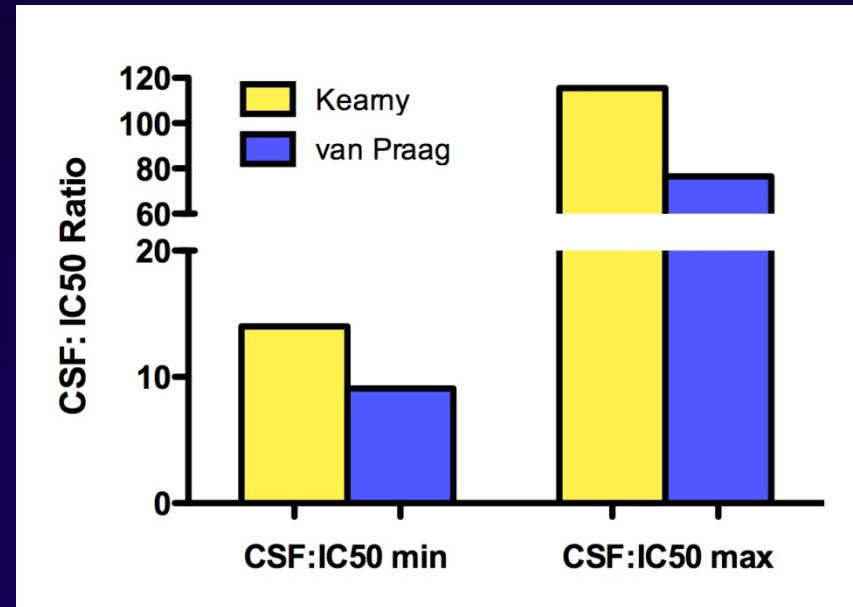
Efavirenz



Extent of CSF penetration was 0.5% of plasma concentrations

Best et al, 16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 2009, Abstract 702

Nevirapine



Extent of CSF penetration was 29-63% of plasma concentrations

van Praag et al, Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2002
Antinori et al, Clinical Infectious Diseases, 2005

Rangos de Penetración SNC-Efectividad

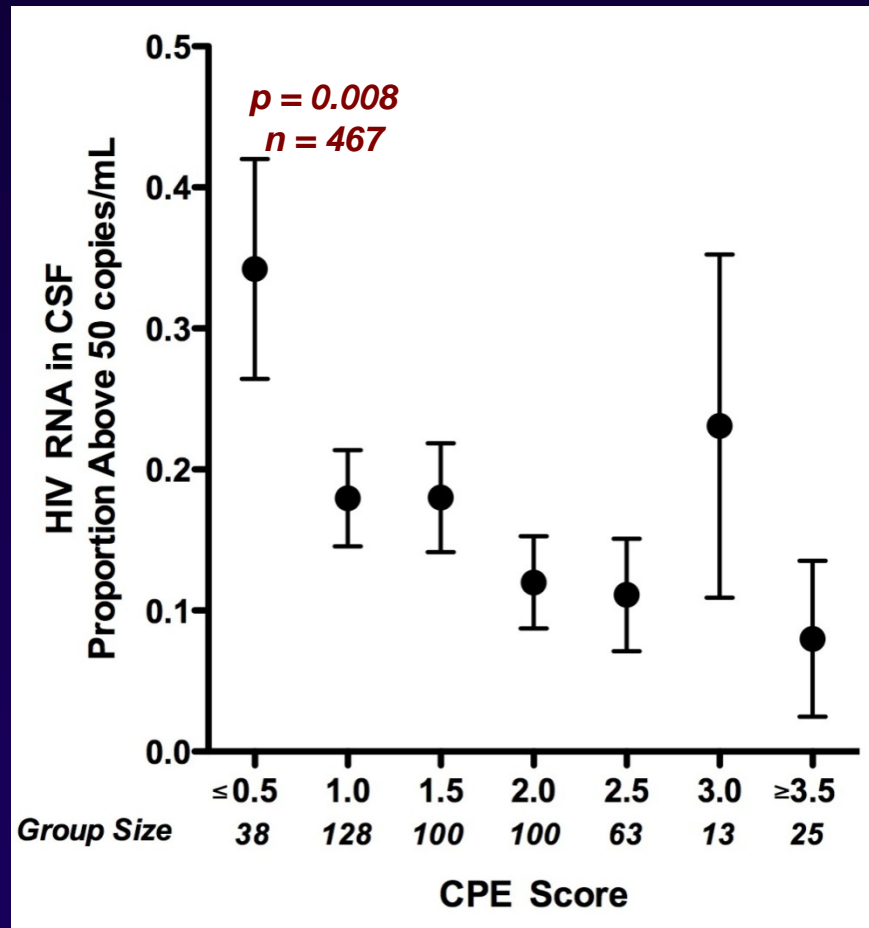
	Higher	Intermediate	Lower
NRTIs	Abacavir Zidovudine	Emtricitabine Lamivudine Stavudine	Didanosine Tenofovir Zalcitabine
NNRTIs	Delavirdine Nevirapine	Efavirenz	
PIs	Fosamprenavir-r Indinavir-r Lopinavir-r	Fosamprenavir Atazanavir Atazanavir-r Indinavir	Nelfinavir Ritonavir Saquinavir Saquinavir-r Tipranavir-r
Fusion Inh			Enfuvirtide
Integrase Inh			

Rangos de Penetración SNC-Efectividad

	1	0.5	0
NRTIs	Abacavir Zidovudine	Emtricitabine Lamivudine Stavudine	Didanosine Tenofovir Zalcitabine
NNRTIs	Delavirdine Nevirapine	Efavirenz	
PIs	Fosamprenavir-r Indinavir-r Lopinavir-r	Fosamprenavir Atazanavir Atazanavir-r Indinavir	Nelfinavir Ritonavir Saquinavir Saquinavir-r Tipranavir-r
Fusion Inh			Enfuvirtide
Integrase Inh			

Estimación de la Penetración-Efectividad en SNC

Mejor Penetración=Cargas virales en LCR más bajas



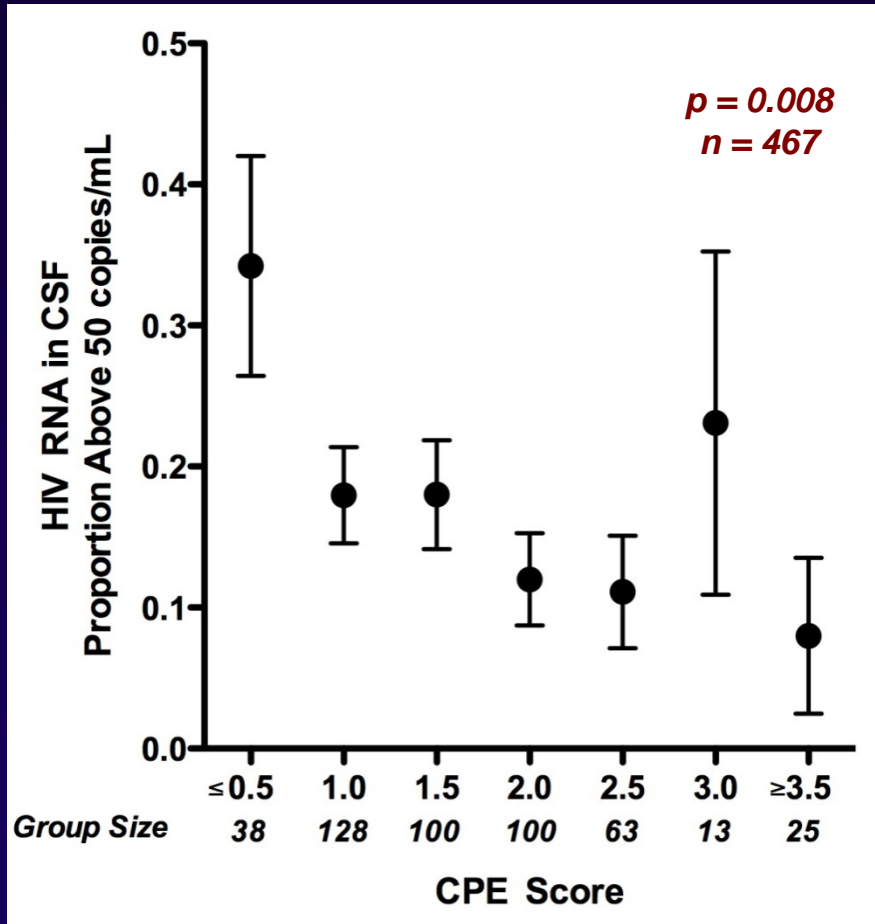
Letendre S, et al. Arch Neurol 2008; 65:65-70

CNS Penetration-Effectiveness Ranks 2010

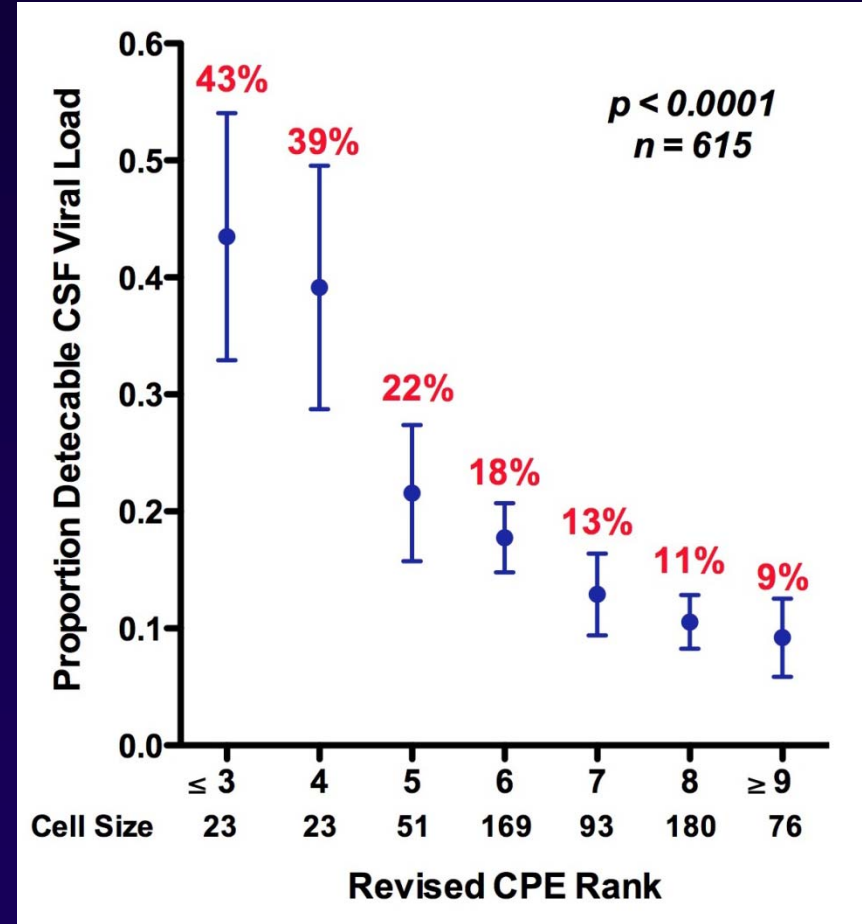
	4	3	2	1
NRTIs	Zidovudine	Abacavir Emtricitabine	Didanosine Lamivudine Stavudine	Tenofovir Zalcitabine
NNRTIs	Nevirapine	Delavirdine Efavirenz	Etravirine	
PIs	Indinavir-r	Darunavir-r Fosamprenavir-r Indinavir Lopinavir-r	Atazanavir Atazanavir-r Fosamprenavir	Nelfinavir Ritonavir Saquinavir Saquinavir-r Tipranavir-r
Entry/Fusion Inhibitors		Maraviroc		Enfuvirtide
Integrase Inhibitors		Raltegravir		

Estimación de la Penetración-Efectividad en SNC

Mejor Penetración=Cargas virales en LCR más bajas

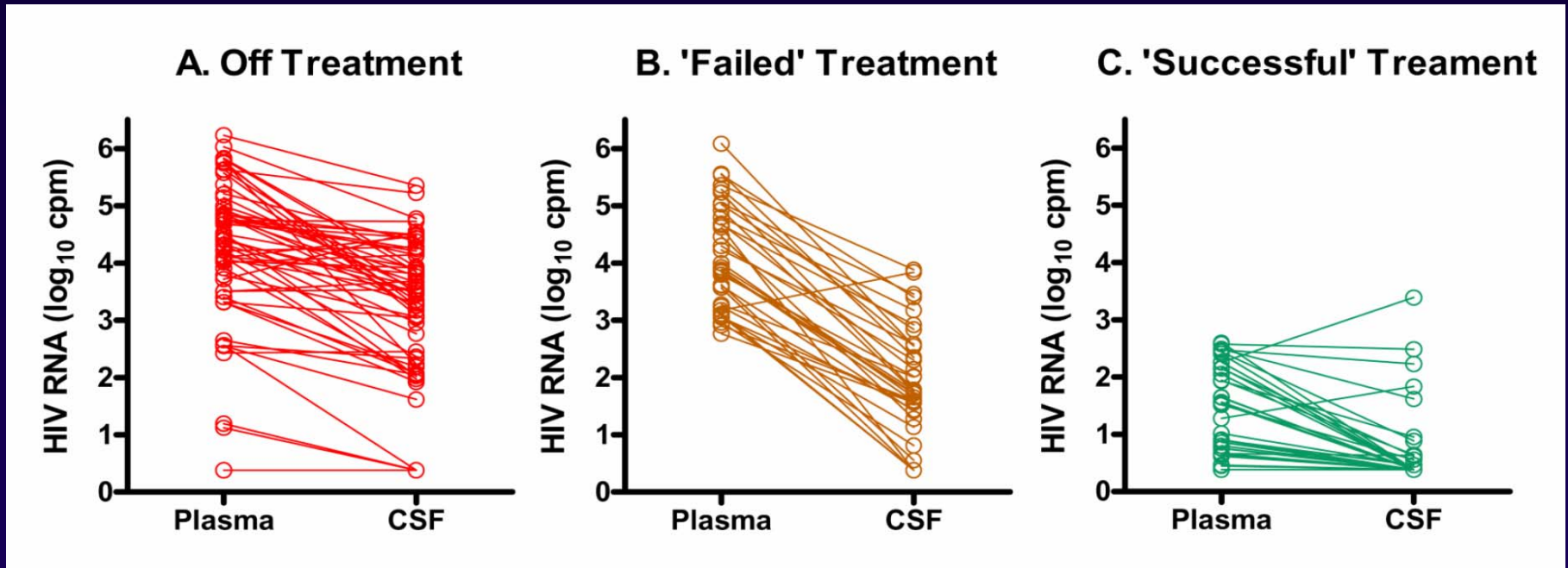


Letendre S, et al. Arch Neurol 2008; 65:65-70



Estudio CHARTER

Efecto del TAR en RNA HIV de LCR



Discrepancias en Estudios Recientes

	Cysique	Tozzi	Ellis	Marra
Study	UCSD CIT	NIID	ALLRT	ACTG 736
Sample Size	37	185	2,636	26
Prospective	Yes	Yes	Yes	Yes
Controlled	No	No	No	No
Number of NP Tests	6	15	3	4
CPE: CSF VL	Lower VL	No CSF	No CSF	Lower VL
CPE: NP Tests	Better	Better	Better	Worse
Used Norms for NP Change	Yes	No	No	No

Cysique et al, Neurology 2009, 73(5):342-8; Tozzi et al, J Acquir Immune Defic Syndr 2009;52:56-63; Ellis et al, Annual Meeting American Neurological Association 2009; Marra et al, AIDS 2009, 23(11):1359-66

Infección por VIH y SNC

- Afectación neurológica en la infección por VIH:
Espectro y Frecuencia
- Diagnóstico
- Elección del TAR
- Conclusiones

Infección por VIH y SNC: Conclusiones

- La afectación neurológica por el VIH con impacto clínico ha disminuido de modo extraordinario
 - Alta prevalencia de trastornos leves
- Fácil diagnosticar casos avanzados, difícil o imposible en los leves
 - No test diagnóstico
- Hay diferente penetración de fármacos en el LCR
 - En general, se observan diferencias en el control de la carga viral en LCR
 - Implicaciones clínicas no bien establecidas

Trastornos Neurocognitivos y VIH: Tratamiento

- **Pacientes con Trastornos Neurocognitivos sin TAR**
¿Se debe iniciar con un régimen más “neuroefectivo”?
 - » Datos más o menos consistentes de estudios observacionales
 - » Hay ensayos clínicos en marcha
- **Pacientes con Trastornos Neurocognitivos con TAR**
¿Se debe cambiar a un régimen más “neuroefectivo”?
 - » Tiene sentido pero no hay datos que lo apoyen
- **Pacientes sin Trastornos Neurocognitivos**
¿Se debe iniciar con un régimen más “neuroefectivo”?
 - » No hay datos que lo apoyen. Bajo riesgo.

Infección por VIH y SNC: Preguntas y Limitaciones

- Toda la evidencia está basada en datos de LCR: a pesar de su importancia puede diferir mucho del propio parénquima cerebral
- Todas las recomendaciones terapéuticas son meramente empíricas: no existen datos de ensayos
- La presencia de VIH e immunoactivación en el LCR
 - ¿Indica afectación cerebral de bajo grado que pueda manifestarse a largo plazo?
 - ¿Puede predisponer a otras neuropatologías que se acumulen con la edad?
 - ¿Puede esto evitarse con un tratamiento más precoz?